

## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

Deutsche  
Bundespatentamt  
Offenlegungsschrift

## Offenlegungsschrift 2258 378

Aktenzeichen: P 22 58 378.4-44

Anmeldetag: 29. November 1972

Offenlegungstag: 14. Juni 1973

Ausstellungsriorität: —

Unionspriorität

Datum: 1. Dezember 1971

24. Januar 1972

Land: Japan

Aktenzeichen: 97431-71

8885-72

Bezeichnung: Adenosinderivate, ihre Herstellung und Verwendung

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka (Japan)

Vertreter gem. § 16 PatG: Kreisler, A. v., Dr.-Ing.; Schönwald, K., Dr.-Ing.;  
 Meyer, Th., Dr.-Ing.; Fues, J. F., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;  
 Kreisler, A. v., Dipl.-Chem.; Keller, C., Dipl.-Chem.;  
 Klöpsch, G., Dr.-Ing.; Selting, G., Dipl.-Ing.;  
 Patentanwälte, 5000 Köln

Als Erfinder benannt: Yoshioka, Yoshio; Marumoto, Ryuji; Honjo, Mikio;  
 Kawazoe, Katsuyoshi; Osaka (Japan)

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

PALENTANWÄLTE  
DR.-ING. VON KREISLER DR.-ING. SCHÖNWALD  
DR.-ING. TH. MEYER DR. FUES DIPLO.-CHEM. ALEX VON KREISLER  
DIPLO.-CHEM. CAROLA KELLER DR.-ING. KLOPSCH DIPLO.-ING. SELTING

KÖLN 1, DEICHMANNHAUS

Köln, den 28. November 1972  
Kl/Ax/Bt

2258378

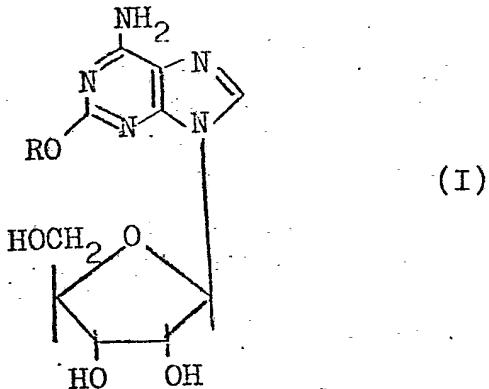
Takeda Chemical Industries, Ltd., 27, Doshomachi  
2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japan

Adenosinderivate, ihre Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft neue und wertvolle Adenosinderivate und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

2-Methoxyadenosin hat bekanntlich eine hypotensive Wirkung sowie eine erweiternde Wirkung auf die Herzkranzgefäß. Diese Verbindung kann jedoch klinisch nicht verwendet werden, weil diese Wirkungen schwach sind und sie im Blut schnell zersetzt wird.

Gegenstand der Erfindung sind neue Adenosinderivate der Formel



in der R ein niederer Alkylrest mit wenigstens 2 C-Atomen, ein  $\omega$ -substituierter Polymethylenrest der Formel  $R' O (CH_2)_n -$ , in der R' ein Wasserstoffatom, ein niederer Alkylrest oder ein Phenylrest und n eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist, oder ein gegebenenfalls mit einem niederen Alkylrest, einem niederen Alkoxyrest oder einem Halogenatom substituierter Phenylrest ist.

309824/1146

Weitere Untersuchungen an diesen Verbindungen (I) haben ergeben, daß sie ausgezeichnete pharmakologische Wirkungen haben, z.B. eine starke und langanhaltende hypotensive Wirkung und eine lang anhaltende erweiternde Wirkung auf die Herzkrankgefäße.

Die Erfindung umfaßt ferner pharmazeutisch unbedenkliche Salze der Adenosinderivate (I). Diese Salze haben ebenfalls eine starke und lang anhaltende erweiternde Wirkung auf die Herzkrankgefäße und eine hypotensive Wirkung. Die Erfindung ist ferner auf pharmazeutische Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen gemäß der Erfindung enthalten, sowie auf ein Verfahren zur Herstellung der neuen und wertvollen Adenosinderivate (I) und ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze gerichtet.

In der Formel (I) kann der niedere Alkyrest mit wenigstens 2 C-Atomen geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein. Bevorzugt werden niedere Alkyreste mit bis zu 6 C-Atomen, z.B. Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Allyl, n-Butyl, Isobutyl, Crotyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Als Polymethylenkomponente des durch die Formel  $R' O (CH_2)_n$  dargestellten Polymethylen kommen Äthylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen und Hexamethylen infrage.  $R'$  in dieser Formel ist ein Wasserstoffatom, ein niederer Alkyrest oder ein Phenylrest. Der niedere Alkyrest, für den  $R'$  steht, kann geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein. Bevorzugt werden niedere Alkyreste mit bis zu 7 C-Atomen, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Allyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Als typische Beispiele des  $\omega$ -substituierten Polymethylen sind zu nennen:  $\beta$ -Hydroxyäthyl,  $\beta$ -Methoxyäthyl,  $\beta$ -Äthoxyäthyl,  $\beta$ -Isopropoxyäthyl,  $\beta$ -Allyloxyäthyl,  $\beta$ -n-Butoxyäthyl,  $\beta$ -n-Heptyloxyäthyl,  $\beta$ -Phenoxyäthyl,  $\gamma$ -Hydroxypropyl,  $\gamma$ -Äthoxy-n-propyl,  $\gamma$ -n-Butoxy-n-propyl,  $\gamma$ -Phenoxy-n-propyl,  $\delta$ -Hydroxy-n-buty,  $\delta$ -Methoxy-n-buty,  $\delta$ -n-Butoxy-n-buty,

$\xi$ -Hydroxy-n-pentyl,  $\xi$ -Methoxy-n-propyl,  $\xi$ -n-Propoxy-n-propyl,  $\xi$ -Hydroxy-n-hexyl,  $\xi$ -Methoxy-n-hexyl und  $\xi$ -Äthoxy-n-hexyl.

Der Phenylrest, für den R in der Formel (I) steht, kann mit einem niederen Alkylrest, einem niederen Alkoxyrest oder einem Halogenatom substituiert sein. Der niedere Alkylrest kann geradkettig oder verzweigt und gesättigt oder ungesättigt sein. Vorteilhaft sind niedere Alkylreste mit bis zu 7 C-Atomen, z.B. die niederen Alkylreste, die vorstehend im Zusammenhang mit R' genannt wurden. Vorzugsweise ist der niedere Alkoxyrest ein Rest mit bis zu 7 C-Atomen, z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, Allyloxy, n-Butoxy und n-Heptyloxy. Als Halogenatome kommen Chlor, Brom, Jod und Fluor in Frage. Der Phenylrest kann einen oder mehrere dieser Substituenten in einer oder mehreren beliebigen Stellungen des Benzolrings enthalten. Als Beispiele von Phenylresten, die einen oder mehrere dieser Substituenten enthalten, sind m-Tolyl, p-Äthylphenyl, p-n-Butylphenyl, p-Methoxyphenyl, p-n-Propoxyphenyl, o-Chlorphenyl, o-Bromphenyl, o-Fluorphenyl, m,m'-Dichlorphenyl und p-Äthyl-o-chlorphenyl zu nennen.

Die Adenosinderivate der Formel (I) können beispielsweise durch Umsetzung von 2-Halogenadenosinen mit einer Verbindung der Formel ROH (II), in der R die oben genannte Bedeutung hat, in Gegenwart einer Base hergestellt werden.

Die 2-Halogenadenosine sind an sich bekannte Verbindungen, die beispielsweise nach dem Verfahren, das in "Journal of Heterocyclic Chemistry" 1, S. 213-214, beschrieben ist, leicht hergestellt werden. Am vorteilhaftesten werden 2-Chloradenosin und 2-Bromadenosin als 2-Halogenadenosine verwendet.

Als Basen können vorteilhaft anorganische Basen, z.B. Alkali-hydroxyde oder Erdalkalihydroxyde, z.B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Lithiumhydroxyd, Calciumhydroxyd und Bariumhydroxyd,

oder die Alkalimetalle selbst, z.B. Natrium und Kalium, verwendet werden. Der hier gebrauchte Ausdruck "anorganische Base" umfaßt somit auch die Alkalimetalle.

Bei Verwendung eines Alkalimetalls wird dieses vorzugsweise in der Verbindung der Formel (II), die ein Alkohol oder ein Phenol ist, gelöst und das gebildete Alkoxyd oder Phenoxyd auf das 2-Halogenadenosin zur Einwirkung gebracht. In diesem Fall ist es vorteilhaft, pro Mol 2-Halogenadenosin etwa 1 bis 10 Mol, insbesondere etwa 5 bis 7 Mol Alkalimetall in einem großen Überschuß (z.B. etwa 10 bis 300 Mol) der Verbindung (II) zu lösen und die erhaltene Lösung auf das 2-Halogenadenosin zur Einwirkung zu bringen. Der Überschuß der Verbindung (II) ist ebenfalls als Lösungsmittel wirksam, jedoch kann gegebenenfalls ein organisches Lösungsmittel, z.B. Dioxan und Dimethylsulfoxid, oder deren Gemisch verwendet werden.

Bei Verwendung eines Alkali- oder Erdalkalihydroxyds wird dieses feste Hydroxyd ebenfalls vorzugsweise in der Verbindung (II) gelöst und die Lösung auf das Halogenadenosin zur Einwirkung gebracht. Auch in diesem Fall ist es vorteilhaft, pro Mol 2-Halogenadenosin etwa 1 bis 10 Mol, insbesondere etwa 5 bis 7 Mol Hydroxyd in einem großen Überschuß (z.B. etwa 10 bis 300 Mol) der Verbindung (II) zu lösen.

Die vorstehend beschriebene Reaktion verläuft glatt bei einer Temperatur von etwa 50° bis 200°C, insbesondere etwa 100° bis 130°C. Für diese Reaktion sind wasserfreie Bedingungen nicht unbedingt erforderlich, vielmehr verläuft die Reaktion auch in Gegenwart einer geringen Wassermenge im Reaktionssystem, z.B. in Gegenwart einer äquimolaren Wassermenge, bezogen auf das 2-Halogenadenosin.

Durch diese Reaktion wird das Halogenatom des 2-Halogenadenosins durch den von der Verbindung (II) stammenden Rest RO- ersetzt, wobei das Adenosinderivat der Formel (I) gebildet wird. Die in dieser Weise hergestellten Adenosinderivate (I) lassen sich nach an sich bekannten Verfahren, z.B. durch Extraktion, Umkristallisation und Chromatographie, leicht vom Reaktionsgemisch isolieren und reinigen. Sie können nach an sich bekannten Verfahren in ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze umgewandelt werden. Als typische Beispiele pharmazeutisch unbedenklicher Salze sind die Salze mit anorganischen Säuren, z.B. die Hydrochloride und Sulfate, zu nennen.

Bei Verwendung von Verbindungen der Formel (II), in der R ein niederer Alkylrest mit wenigstens 2 C-Atomen ist, besteht die Neigung zur Bildung von 2-Alkoxyadenosinoligomeren als Nebenprodukt. In diesem Fall läßt sich die gewünschte Verbindung (I) nach üblichen Trennverfahren, z.B. durch Ausfällung aus einer wässrigen Lösung oder durch Chromatographie (z.B. durch Säulenchromatographie an Kieselgel) leicht vom 2-Alkoxyadenosinoligomeren abtrennen.

Wie bereits erwähnt, zeichnen sich die neuen Adenosinderivate (I) und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze durch ihre starke und lang anhaltende erweiternde Wirkung auf die Herzkranzgefäße sowie ihre hypotensive Wirkung aus, so daß sie als Mittel zur Erweiterung der Herzkranzgefäße und/oder als blutdrucksenkende Mittel für Warmblüter verwendet werden können.

Nachstehend wird als Beispiel ein Versuch beschrieben, der die erweiternde Wirkung von repräsentativen Verbindungen gemäß der Erfindung auf die Herzkranzgefäße veranschaulicht.

Versuch zur Ermittlung der erweiternden Wirkung auf die Herzkratzgefäße

Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 7 bis 10 kg wurden mit Natriumpentobarbital anästhesiert. (intravenöse Verabreichung von 30 mg/kg). Unter künstlicher Beatmung mit Raumluft wurde die Brust durch den fünften linken Interkostalraum geöffnet. Nach Heparinisierung (1000 Einheiten/kg, intravenös) wurde der Circumflexzweig der linken Kranzarterie am proximalen Ende abgebunden, und der distale Abschnitt wurde sofort mit einer Polyäthylen-Kanüle versehen, mit der das von der linken Karotis kommende Blut durch einen elektrischen Durchflußmesser geleitet wurde. Jede Testverbindung wurde in die Koronararterie oder die Femoralvene der Tiere in Form einer Lösung von 0,1 mg/ml Wasser oder in einem Gemisch von Wasser und Polyäthylen-glykol in einer Dosis von 10 µg/Tier in die Koronararterie bzw. intravenös in einer Dosis von 10 µg/kg injiziert. Der Anstieg des Koronardurchflusses nach der Injektion wurde für die einzelnen Testverbindungen gemessen. Der prozentuale Anstieg des Koronardurchflusses in den in den Tabellen 1 und 2 genannten Zeiträumen wurde nach der folgenden Gleichung berechnet:

Prozentualer Anstieg des Koronardurchflusses =

$$\frac{\text{maximaler Koronardurchfluß in der Periode} - \text{Koronardurchfluß vor der Injektion}}{\text{Koronardurchfluß vor der Injektion}} \times 100$$

Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 1 (Injektion in die Koronararterie)

Testverbindung	prozentualer Anstieg des Koronardurchflusses		
	0-0,5 Minuten nach Injektion	0,5-1 Minuten nach Injektion	1 bis 2 Minuten nach Injektion
2-Methoxyadenosin	137,4	35,7	12,8
2-n-Propoxyadenosin	227,8	175,3	143,1
2-n-Butoxyadenosin	260,0	133,9	107,8
2-n-Pentylxyadenosin	192,5	90,0	60,0
2-Allylxyadenosin	175,8	89,2	59,4
2-Crotylxyadenosin	138,5	69,2	46,2
2-( $\beta$ -Hydroxyäthoxy)-adenosin	261,3	141,1	83,7
2-( $\beta$ -Methoxyäthoxy)-adenosin	237,4	62,8	32,6
2-( $\beta$ -Äthoxyäthoxy)-adenosin	245,3	105,7	72,4
2-Phenoxyadenosin	186,0	60,3	39,4

Tabelle 2 (intravenöse Injektion)

Testverbindung	prozentualer Anstieg des Koronardurchflusses		
	0-1 Minute nach Injektion	1-2 Minuten nach Injektion	2-3 Minuten nach Injektion
2-Methoxyadenosin	0	0	0
2-Äthoxyadenosin	81,7	63,3	37,5
2-n-Propoxyadenosin	133,2	156,7	95,9
2-n-Butoxyadenosin	102,8	49,6	49,8
2-n-Pentylxyadenosin	100,0	64,7	23,5
2-( $\beta$ -Hydroxyäthoxy)-adenosin	143,6	66,2	35,4
2-( $\beta$ -Äthoxyäthoxy)-adenosin	105,8	81,4	50,9
2-( $\beta$ -n-Butoxyäthoxy)-adenosin	60,0	20,0	20,0
2-Phenoxyadenosin	51,4	17,4	7,2
2-(m-Methylphenoxy)-adenosin	61,4	18,5	7,7

Die Adenosinderivate (I) und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze können allein oder in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Trägern verabreicht werden. Als pharmazeutische Zubereitungen kommen Pulver, Tabletten, Lösungen und Emulsionen für die orale Verabreichung und Flüssigkeiten für die Injektion infrage.

Pharmazeutische Zubereitungen, die eine oder mehrere der Verbindungen gemäß der Erfindung enthalten, können nach den für die Herstellung von Pulvern, Kapseln, Tabletten, Pillen, Injektionsflüssigkeiten usw. an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Wahl der Träger hängt von der Darreichungsart, der Löslichkeit der Adenosinderivate (I) usw. ab.

Die Dosis der Verbindungen gemäß der Erfindung hängt von der Darreichungsart, der Art der Warmblüter und von der gewünschten Wirkung ab. Wenn sie beispielsweise dem Erwachsenen oral zur Behandlung der Koronarinsuffizienz oder der essentiellen Hypertonie verabreicht werden, liegen die Dosen vorteilhaft im Bereich von 0,1 bis 20 mg pro Tag.

In den folgenden Beispielen verhalten sich Gewichtsteile zu Raumteilen wie Gramm zu Kubikzentimeter.

#### Beispiel 1

In 50 Raumteilen 2-Methoxyäthanol wird 1,0 Gew.-Teil Natriummetall gelöst. Zur Lösung werden 4,53 Gew.-Teile 2-Chloradenosin gegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei 130°C gehalten, worauf das Reaktionsgemisch zur Trockene eingedampft wird. Der Rückstand wird in 20 Raumteilen Wasser gelöst. Die Lösung wird mit Essigsäure auf pH 7,0 eingestellt, wobei sich eine Fällung abscheidet. Die abfiltrierte Fällung wird in 100 Raumteilen eines Gemisches von Methanol und Chloroform

(Volumenverhältnis 3 : 17) gelöst. Die Lösung wird durch eine Säule geleitet, die mit 80 Gew.-Teilen Kieselgel gefüllt ist. Der Ablauf wird unter verminderter Druck eingedampft, wobei 3,30 Gew.-Teile 2-(β-Methoxyäthoxy)adenosin in Form von weißen Plättchen vom Schmelzpunkt 179°C erhalten werden.

UV-Absorptionsspektrum:

$\lambda_{\text{max}}^{0,1\text{N-HCl}}$   $\mu\text{m}$  ( $\epsilon$ ): 273 ( $11,6 \times 10^3$ ), 248 ( $8,1 \times 10^3$ );

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$   $\mu\text{m}$  ( $\epsilon$ ): 266 ( $12 \times 10^3$ );  $\lambda_{\text{max}}^{0,1\text{-NaOH}}$   $\mu\text{m}$  ( $\epsilon$ ): 266 ( $11,9 \times 10^3$ )

Elementaranalyse:	C	H	N
Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6$	45,74	5,61	20,52
Gefunden:	45,53	5,72	20,41

### Beispiel 2

Der in Beispiel 1 beschriebene Versuch wird wiederholt mit dem Unterschied, daß 5,21 Gew.-Teile 2-Bromadenosin anstelle von 2-Chloradenosin verwendet werden und die Reaktionsdauer 2 Stunden beträgt. Hierbei werden 3,52 Gew.-Teile 2-(β-Methoxyäthoxy)adenosin in Form von Plättchen vom Schmelzpunkt 179°C erhalten.

### Beispiel 3

Der in Beispiel 1 beschriebene Versuch wird wiederholt mit dem Unterschied, daß 1,0 Gew.-Teil Kaliummetall anstelle von Natrium verwendet wird. Als Produkt werden 3,5 Gew.-Teile 2-(β-Methoxyäthoxy)adenosin in Form von Plättchen vom Schmelzpunkt 179°C erhalten.

Beispiel 4

In 200 Raumteilen 2-Methoxyäthanol werden 2,00 Gew.-Teile 2-Chloradenosin und 2,00 Gew.-Teile festes Natriumhydroxyd gelöst. Die Lösung wird zwei Stunden bei 120°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise aufgearbeitet, wobei 1,1 Gew.-Teile 2-( $\beta$ -Methoxyäthoxy)-adenosin in Form von Plättchen vom Schmelzpunkt 179°C erhalten werden.

Beispiel 5

4,5 Gew.-Teile 2-Chloradenosin, 40 Raumteile Äthylenglykol-monobutyläther und 1,0 Gew.-Teil Natriummetall werden unter den in Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen umgesetzt. Nach Abkühlung auf 20°C werden dem Reaktionsgemisch 200 Raumteile Diäthyläther zugesetzt, wobei sich eine Fällung bildet. Die abfiltrierte Fällung wird in 1000 Raumteilen 20%igem Methanol gelöst. Nach Einstellung auf pH 7,0 mit 1N-Salzsäure wird die Lösung mit einer Aktivkohle (45 Gew.-Teile) behandelt. Die Säule wird mit 2.000 Raumteilen Wasser gewaschen und mit einem Gemisch von Pyridin, Äthanol, konzentriertem wässrigem Ammoniak und Wasser (Volumenverhältnis 50:50:1:49) eluiert. Das Eluat wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 20 Raumteilen Methanol gelöst. Zur Lösung werden 200 Raumteile Diäthyläther gegeben. Die gebildete Fällung wird abfiltriert, wobei 3,5 Gew.-Teile 2-( $\beta$ -n-Butoxyäthoxy)adenosin als weißes Pulver erhalten werden.

UV-Absorptionsspektrum:

$\lambda_{\text{max}}^{0,1\text{N-HCl}} \mu\text{m} (\varepsilon): 273 (11,9 \times 10^3), 248 (8,2 \times 10^3);$

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} \mu\text{m} (\varepsilon): 266 (12,2 \times 10^3); \lambda_{\text{max}}^{0,1\text{N-NaOH}} \mu\text{m} (\varepsilon): 267 (12,2 \times 10^3)$

<u>Elementaranalyse:</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Berechnet für $C_{16}H_{25}N_5O_6$	50,12	6,57	18,27
Gefunden:	49,80	6,56	18,05

Beispiel 6

In einem Gemisch von 30 Raumteilen Phenol und 30 Raumteilen Dioxan wird 1,0 Gew.-Teil Natriummetall gelöst. Zur Lösung werden 4,53 Gew.-Teile 2-Chloradenosin gegeben. Das Gemisch wird 8 Stunden bei  $120^{\circ}C$  gerührt, dann auf  $20^{\circ}C$  gekühlt und in 600 Raumteile Diäthyläther gegossen. Die gebildete Fällung wird abfiltriert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter den in Beispiel 1 genannten Bedingungen gereinigt. Hierbei werden 2,95 Gew.-Teile 2-Phenoxyadenosin als weißes Pulver erhalten.

UV-Absorptionsspektrum:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} \mu \text{m} (\varepsilon): 266 (14,3 \times 10^3)$

<u>Elementaranalyse:</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Berechnet für $C_{16}H_{17}N_5O_5$			
$\frac{1}{2}CH_3OH \cdot \frac{1}{2}H_2O$	51,56	5,24	18,22
Gefunden:	51,94	4,99	17,90

Beispiel 7

3,0 Gew.-Teile festes Natriumhydroxyd werden in 300 Gew.-Teilen Äthanol gelöst, wobei erhitzt wird. Zur Lösung werden 4,5 Gew.-Teile 2-Chloradenosin gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden gekocht und dann unter verminderter Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 20 Raumteilen Wasser gelöst und die Lösung mit Essigsäure auf pH 7,0 eingestellt. Die gebildete Fällung wird abfiltriert und das Filtrat unter verminderter Druck zur Trockene einge-

dampft. Die Lösung des Rückstandes in 100 Raumteilen Methanol wird filtriert und das erhaltene Filtrat durch eine Säule von 30 Gew.-Teilen Kieselgel geleitet. Die Säule wird mit 2.000 Raumteilen eines Gemisches von Methanol und Chloroform (Volumenverhältnis 1:9) eluiert. Die ersten Fraktionen bis zu 500 Raumteilen werden verworfen. Alle folgenden Fraktionen werden zusammengegossen und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 20 Raumteilen Methanol gelöst. Zur Lösung werden 100 Raumteile Diäthyläther gegeben. Hierbei werden 3,0 Gew.-Teile 2-Äthoxyadenosin als weißes Pulver erhalten.

UV-Absorptionsspektrum:

$\lambda_{\text{max}}^{0,01\text{N-HCl}}$ : 275, 249  $\mu\text{m}$ ;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ : 268, 253 (Schulter)  $\mu\text{m}$

Elementaranalyse:	C	H	N
Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	45,00	5,66	21,87
Gefunden:	45,07	5,26	21,84

Beispiel 8

Ein Gemisch von 4,5 Gew.-Teilen 2-Chloradenosin, 100 Raumteilen n-Propanol und 4,0 Gew.-Teilen festem Natriumhydroxyd wird 10 Stunden bei 120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf die in Beispiel 7 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 2-n-Propoxyadenosin als weißes Pulver erhalten wird.

UV-Absorptionsspektrum:

$\lambda_{\text{max}}^{0,01\text{N-HCl}}$ : 275, 249  $\mu\text{m}$ ;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ : 268, 253 (Schulter)  $\mu\text{m}$

Elementaranalyse:	C	H	N
Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	46,69	6,03	20,95
Gefunden:	46,80	5,53	20,85

Beispiel 9

Ein Gemisch von 1 Gew.-Teil 2-Chloradenosin, 100 Raumteilen n-Butanol, 5,0 Gew.-Teilen Natriumhydroxyd und 0,5 Raumteilen Wasser wird zwei Stunden bei 100°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird unter verminderter Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 10 Raumteilen Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 1N-Salzsäure auf pH 7,0 eingestellt und unter verminderter Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 150 Raumteilen 2-Methoxyäthanol heiß extrahiert. Der Extrakt wird auf die in Beispiel 7 beschriebene Weise der Säulenchromatographie an Kieselgel unterworfen, wobei 0,4 Gew.-Teile 2-n-Butoxyadenosin als weißes Pulver erhalten werden. Dieses Produkt wird aus Wasser umkristallisiert, wobei 0,3 Gew.-Teile farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 155°C erhalten werden.

Elementaranalyse:Berechnet für  $C_{14}H_{21}N_5O_5$ C

49,55

H

6,24

N

20,64

Gefunden:

49,36

6,06

20,84

Eine Lösung von 1 Gew.-Teil des in dieser Weise hergestellten 2-n-Butoxyadenosins in 20 Raumteilen Methanol wird zu 3,5 Raumteilen 1N-Salzsäure gegeben, wobei 0,9 Gew.-Teile 2-n-Butoxyadenosinhydrochlorid als weißes Pulver erhalten werden.

Beispiel 10

Ein Gemisch von 1,0 Gew.-Teil 2-Chloradenosin, 100 Raumteilen n-Butanol und 4,5 Gew.-Teilen Kaliumhydroxyd wird eine Stunde bei 90°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird auf die in Beispiel 9 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 0,3 Gew.-Teile 2-n-Butoxyadenosin in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 155°C erhalten werden.

Beispiel 11

Ein Gemisch von 1,0 Gew.-Teil 2-Bromadenosin, 100 Raumteilen Amylalkohol, 4 Gew.-Teilen Calciumhydroxyd und 0,5 Raumteilen Wasser wird zwei Stunden bei 100°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird auf die in Beispiel 9 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 0,15 Gew.-Teile 2-n-Pentyloxyadenosin als weißes Pulver erhalten werden.

UV-Absorptionsspektrum:

$\lambda_{\text{max}}^{0,01\text{N-HCl}}$  : 275, 249  $\mu\text{m}$ ;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  : 268, 253 (Schulter)  $\mu\text{m}$

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$	50,98	6,56	19,82
Gefunden:	50,69	6,66	19,91

Beispiel 12

1,0 Gew.-Teil Natriummetall wird in einem Gemisch von 30 Raumteilen Amylalkohol und 50 Raumteilen Dioxan gelöst. Zur Lösung werden 5,0 Gew.-Teile 2-Chloradenosin gegeben. Die erhaltene Lösung wird vier Stunden gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf die in Beispiel 7 beschriebene Weise aufgearbeitet, wobei 0,8 Gew.-Teile 2-Allyloxyadenosin als farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 193°C erhalten werden.

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$	48,29	5,30	21,66
Gefunden:	48,41	5,48	21,73

Beispiel 13

Auf die in den vorstehenden Beispielen beschriebene Weise werden die nachstehend in Tabelle 3 genannten Verbindungen gemäß der Erfindung hergestellt.

T a b e l l e 3

Verbindung	Elementaranalyse			Schmelzpunkt, UV-Absorptions- spektrum
	Brutto- formel	berech- net, %	gefun- den, %	
2-( $\beta$ -Äthoxy- äthoxy)- adenosin	$C_{14}H_{21}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 46.15 H 6.09 N 19.23	46.02 6.07 19.05	$\lambda_{max}^{0.1N-HCl}$ 273, 248 $\mu\mu$ $\lambda_{max}^{H_2O}$ ; 266, 250 (Schulter) $\mu\mu$ $\lambda_{max}^{0.1N-NaOH}$ 266, 250 (Schulter) $\mu\mu$
2-( $\beta$ -Phenoxy- äthoxy)- adenosin	$C_{18}H_{21}N_5O_6 \cdot \frac{1}{4}H_2O$	C 53.00 H 5.31 N 17.17	53.17 5.18 16.97	$\lambda_{max}^{C_2H_5OH}$ ; 269 $\mu\mu$ ( $\epsilon = 13.8 \times 10^3$ ) $\lambda_{min}^{C_2H_5OH}$ ; 234 $\mu\mu$
2-( $\beta$ -Hydroxy- äthoxy)- adenosin	$C_{12}H_{17}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 38.71 H 5.94 N 18.81	38.86 5.64 19.15	$\lambda_{max}^{0.1N-HCl}$ $\mu\mu(\epsilon)$ 274 ( $12.0 \times 10^3$ ), 248 ( $8.4 \times 10^3$ ) $\lambda_{max}^{H_2O}$ $\mu\mu(\epsilon)$ 266 ( $12.2 \times 10^3$ ) $\lambda_{max}^{0.1N-NaOH}$ $\mu\mu(\epsilon)$ 267 ( $12.4 \times 10^3$ )
2-(m-Methyl- phenoxy)- adenosin	$C_{17}H_{19}N_5O_5 \cdot H_2O$	C 52.17 H 5.41 N 17.90	52.34 5.05 17.97	Schmelzpunkt: 131°-132° $C$
2-(p-Methoxy- phenoxy)- adenosin	$C_{17}H_{19}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 51.25 H 5.05 N 17.58	51.58 4.84 17.26	Schmelzpunkt: 155°-157° $C$ $\lambda_{max}^{MeOH}$ $\mu\mu(\epsilon)$ 252 (Schulter), 267 ( $15.3 \times 10^3$ ), 277 (Schulter)

Tabelle 3 (Forts.)

2-(o-Chlor-phenoxy)-adenosin	$C_{16}H_{16}N_5O_5 \cdot Cl \cdot H_2O$	C 46.66 H 4.40 N 17.00	C 46.53 H 4.42 N 16.61	Schmelzpunkt 148°-150°C
2-( $\beta$ -n-Heptyl-oxyäthoxy)-adenosin	$C_{19}H_{32}N_5O_6$	C 53.51 H 7.56 N 16.42	C 53.90 H 7.28 N 16.71	$\lambda_{max}^{H_2O}$ 0.1N-HCl; 273, 247 $\mu\mu$ $\lambda_{max}^{H_2O}$ 0.1N-NaOH; 266 $\mu\mu$
2-( $\xi$ -Hydroxy-n-hexyloxy)-adenosin	$C_{16}H_{25}N_5O_6$	C 50.12 H 6.57 N 18.27	C 49.77 H 6.50 N 18.58	$\lambda_{max}^{H_2O}$ 0.1N-HCl; 247, 274 $\mu\mu$ $\lambda_{max}^{H_2O}$ 0.1N-NaOH; 266 $\mu\mu$
2-( $\delta$ -Hydroxy-n-butoxy)-adenosin	$C_{14}H_{21}N_5O_6$	C 47.32 H 5.96 N 19.71	C 47.65 H 6.03 N 19.45	$\lambda_{max}^{H_2O}$ 0.1N-HCl; 273, 246 $\mu\mu$ $\lambda_{max}^{H_2O}$ 0.1N-NaOH; 266 $\mu\mu$
2-Äthoxy-adenosin	$C_{12}H_{17}N_5O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 45.00 H 5.66 N 21.87	C 45.07 H 5.26 N 21.84	$\lambda_{max}^{H_2O}$ 0.1N-HCl; 275, 249 $\mu\mu$ $\lambda_{max}^{H_2O}$ 0.1N-NaOH; 268, 253 $\mu\mu$ (Schulter) $\mu\mu$
2-Isopropoxy-adenosin	$C_{13}H_{19}N_5O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 46.69 H 6.03 N 20.95	C 46.92 H 5.67 N 20.73	$\lambda_{max}^{H_2O}$ 0.1N-HCl; 273, 248 $\mu\mu$ $\lambda_{max}^{H_2O}$ 0.1N-NaOH; 267 $\mu\mu$
2-n-Hexyloxy-adenosin	$C_{16}H_{25}N_5O_5$	C 52.30 H 6.86 N 19.06	C 52.71 H 6.54 N 18.83	$\lambda_{max}^{H_2O}$ 0.1N-HCl; 273, 248 $\mu\mu$ $\lambda_{max}^{H_2O}$ 0.1N-NaOH; 266 $\mu\mu$
2-Crotyloxy-adenosin	$C_{14}H_{19}N_5O_5$	C 49.84 H 5.68 N 20.76	C 50.34 H 5.79 N 20.16	NMR-Spektrum: ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ : 1.7(3H, Singlett, Methyl), 4.7(3H, m, $H_2$ ), -CH <sub>2</sub> O-, 5.8(3H, m, $H_1$ ), -CH=CH-)

Beispiel 14

Nachstehend werden einige Beispiele von Rezepturen genannt, in denen die Verbindungen gemäß der Erfindung als Mittel zur Erweiterung der Koronararterien und/oder blutdrucksenkende Mittel verwendet werden können.

A. Tablette

1) 2-n-Butoxyadenosin	20 mg
2) Lactose	35 mg
3) Maisstärke	150 mg
4) Mikrokristalline Cellulose	30 mg
5) Magnesiumstearat	5 mg
	240 mg pro Tablette

Die Bestandteile (1), (2), (3), 2/3 des Bestandteils (4) und die Hälfte des Bestandteils (5) werden gut gemischt. Das Gemisch wird granuliert. Das restliche Drittel des Bestandteils (4) und die Hälfte des Bestandteils (5) werden dem Granulat zugesetzt, worauf die Masse zu Tabletten gepresst wird. Diese Tabletten können mit einer geeigneten Decke beispielsweise aus Zucker umhüllt werden.

B. Kapsel

1) 2-Phenoxyadenosin	20 mg
2) Lactose	102 mg
3) Mikrokristalline Cellulose	70 mg
4) Magnesiumstearat	8 mg
	200 mg pro Kapsel

Die Bestandteile (1), (2), (3) und die Hälfte des Bestandteils (4) werden gut gemischt. Das Gemisch wird granuliert. Die restliche Hälfte des Bestandteils (4) wird dem Granulat zugesetzt. Das Gemisch wird in Gelatinekapseln gefüllt.

2258378

- 18 -

C. Injektionslösung

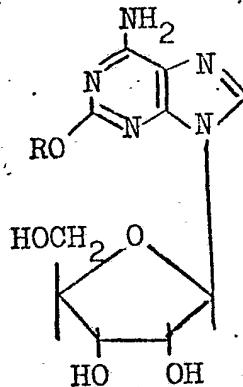
1) 2-( $\beta$ -Methoxyäthoxy)adenosin	10 mg
2) Inosit	100 mg
3) Benzylalkohol	20 mg

Alle Bestandteile werden in einer solchen Wassermenge gelöst, daß 2,0 ml Lösung (pH 7,5), die als Injektionslösung dient, erhalten werden.

309824/1146

Patentansprüche

1. Adenosinderivate der Formel



in der R ein niederer Alkylrest mit wenigstens 2 C-Atomen, ein  $\omega$ -substituierter Polymethylenrest der Formel  $R' O(CH_2)_n -$ , in der R' ein Wasserstoffatom, ein niederer Alkylrest oder ein Phenylrest und n eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist, oder ein gegebenenfalls mit einem niederen Alkylrest, einem niederen Alkoxyrest oder einem Halogenatom substituierter Phenylrest ist, und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze.

2. Salze der Adenosinderivate nach Anspruch 1 mit Mineralsäuren.
3. Hydrochloride der Adenosinderivate nach Anspruch 1.
4. Adenosinderivate nach Anspruch 1/<sup>bis 3</sup> mit der dort genannten Formel, in der R ein niederer Alkylrest mit 2 bis 6 C-Atomen ist.
5. Adenosinderivate nach Anspruch 1/<sup>bis 3</sup> mit der dort genannten Formel, in der R ein  $\omega$ -substituierter Polymethylenrest der Formel  $R' O(CH_2)_n -$  ist, in der R' ein niederer Alkylrest mit bis zu 7 C-Atomen ist.
6. Adenosinderivate nach Anspruch 1/<sup>bis 3</sup> mit der dort genannten Formel, in der R ein  $\omega$ -substituierter Polymethylenrest der Formel  $R' O(CH_2)_n -$  ist, in der n für 2 steht.
7. Adenosinderivate nach Anspruch 1/<sup>bis 3</sup> mit der dort genannten

2258378

Formel, in der R ein mit einem niederen Alkylrest mit bis zu 7 C-Atomen substituierter Phenylrest ist.

8. Adenosinderivate nach Anspruch 1/mit der dort genannten bis 3 Formel, in der R ein mit einem niederen Alkoxyrest mit bis zu 7 C-Atomen substituierter Phenylrest ist.

9. 2-n-Propoxyadenosin

10. 2-n-Butoxyadenosin

11. 2-n-Pentyloxyadenosin

12. 2-( $\beta$ -Hydroxyäthoxy)adenosin

13. 2-( $\beta$ -Methoxyäthoxy)adenosin

14. 2-( $\beta$ -Äthoxyäthoxy)adenosin

15. 2-(*m*-Methyl-phenoxy)adenosin

16. Verfahren zur Herstellung von Adenosinderivaten nach Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Halogenadenosine mit einer Verbindung der Formel ROH, in der R die in den Ansprüchen 1 und 4 bis 8 genannten Bedeutungen hat, in Gegenwart einer Base umsetzt.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß anorganische Basen verwendet werden.

18. Verfahren nach Ansprüchen 16 und 17, dadurch gekennzeichnet, daß als Basen Alkali- oder Erdalkalihydroxyde verwendet werden.

19. Verfahren nach Ansprüchen 16 und 17, dadurch gekennzeichnet, daß als anorganische Basen Alkalimetalle verwendet werden.

20. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die 2-Halogenadenosine mit einem Alkoxyd oder Phenoxyd umgesetzt werden, das aus der Verbindung der Formel ROH und einem Alkalimetall hergestellt worden ist.

2258378

21. Verfahren nach Ansprüchen 16 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß 2-Chloradenosin oder 2-Bromadenosin als 2-Halogenadenosin verwendet wird.
22. Pharmazeutische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an wenigstens einem Adenosinderivat nach Ansprüchen 1 bis 21 in Verbindung mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger.

) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction).

**2.162.128**

(21) N° d'enregistrement national :  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

**72.42673**

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

### 1<sup>re</sup> PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 30 novembre 1972, à 16 h 26 mn.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 28 du 13-7-1973.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 51/00.

(71) Déposant : Société dite : TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., résidant au Japon.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Alain Casalonga, 8, avenue Percier, 75008 Paris.

(54) Nouveaux dérivés d'adénosine et leur préparation.

(72) Invention de :

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle : *Demandes de brevets déposées au Japon le 1er décembre 1971,  
n. 97.431/1971 et le 24 janvier 1972, n. 8.885/1972 au nom de la demanderesse.*

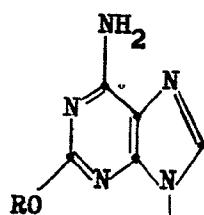
La présente invention est relative à des dérivés d'adénosine nouveaux et utiles et à un procédé de préparation de ces composés.

On sait que la 2-méthoxyadénosine a une action hypotensive ainsi qu'une action de dilatation des coronaires. Cependant, ce 5 composé ne peut pas être employé cliniquement en raison de sa faible efficacité dans ces actions et de sa décomposition rapide dans le sang.

La demanderesse a réussi à préparer de nouveaux dérivés d'adénosine de formule

10

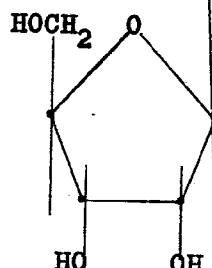
15



(I)

20

25



dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur n'ayant pas moins de 2 atomes de carbones, un groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué de formule  $R'0(CH_2)_n$  - où R' est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle et n est un nombre entier compris entre 2 et 6, ou bien un groupe phényle qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène, et d'autres recherches effectuées sur ces composés I ont révélé de façon inattendue qu'ils présentent des actions pharmacologiques excellentes telles qu'une action de dilatation des coronaires et une action hypotensive fortes et prolongées.

Ainsi, la présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'adénosine I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, qui ont une action de dilatation des coronaires ainsi qu'une action hypotensive fortes et de longue durée, ainsi qu'une composition

pharmaceutique comprenant un ou plusieurs de ces composés. La présente invention vise également un procédé de préparation des dérivés d'adénosine I nouveaux et utiles et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Dans la formule I, le groupe alkyle inférieur n'ayant pas moins de 2 atomes de carbone peut être à chaîne droite ou ramifiée et saturé ou insaturé, et peut avantageusement contenir jusqu'à 6 atomes de carbone comme, par exemple, les groupes éthyle, n-propyle, isopropyle, allyle, n-butyle, isobutyle, crotyle, n-pentyle et n-hexyle.

10 La partie polyméthylénique du groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué représenté par la formule  $R'0(CH_2)_n-$  peut être un groupe éthylène, triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène ou hexaméthylène. Dans cette formule,  $R'$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle. Le groupe alkyle inférieur représentant  $R'$  peut être à chaîne droite ou ramifiée et saturé ou insaturé et peut contenir avantageusement jusqu'à 7 atomes de carbone ; il peut être par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, allyle, n-pentyle ou n-hexyle. Comme exemples 15 typiques de groupes polyméthylène  $\omega$ -substitués, on peut citer les groupes  $\beta$ -hydroxyéthyle,  $\beta$ -méthoxyéthyle,  $\beta$ -éthoxyéthyle,  $\beta$ -isopropoxyéthyle,  $\beta$ -allyloxyéthyle,  $\beta$ -n-butoxyéthyle,  $\beta$ -n-heptyloxyéthyle,  $\beta$ -phénoxyéthyle,  $\gamma$ -hydroxypropyle,  $\gamma$ -éthoxy-n-propyle,  $\gamma$ -n-butoxy-n-propyle,  $\gamma$ -phénoxy-n-propyle,  $\delta$ -hydroxy-n-butyle, 20  $\delta$ -méthoxy-n-butyle,  $\delta$ -n-butoxy-n-butyle,  $\epsilon$ -hydroxy-n-pentyle,  $\epsilon$ -méthoxy-n-propyle,  $\epsilon$ -n-propoxy-n-propyle,  $\zeta$ -hydroxy-n-hexyle,  $\zeta$ -méthoxy-n-hexyle,  $\zeta$ -éthoxy-n-hexyle, etc...

25 Le groupe phényle représentant  $R$  dans la formule I peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène. Le groupe alkyle inférieur cité comme substituant peut être à chaîne droite ou ramifiée et saturé ou insaturé, et peut avantageusement contenir jusqu'à 7 atomes de carbone ; il peut être par exemple l'un des groupes cités plus haut à titre d'exemples de groupes alkyle inférieurs pour  $R'$ . Le groupe 30 alcoxy inférieur peut avantageusement comporter jusqu'à 7 atomes de carbone comme les groupes méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, allyloxy, n-butoxy et n-heptyloxy. L'atome d'halogène peut être un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor. Le groupe phényle peut comporter un ou plusieurs de ces substituants en 35 position quelconque du noyau benzénique. Des exemples de groupes 40

phényle portant un ou plusieurs de ces substituants sont les groupes m-tolyle, p-éthylphényle, p-n-butyphényle, p-méthoxyphényle, p-n-propoxypheényle, o-chlorophényle, o-bromophényle, o-fluorophényle, m,m'-dichlorophényle, p-éthyl-o-chlorophényle, etc.

5 Les dérivés d'adénosine de formule I peuvent être préparés par exemple par réaction d'une 2-halogénoadénosine avec un composé de formule

10 ROH (II)

dans laquelle R a la signification indiquée précédemment, en présence d'une base.

15 La 2-halogénoadénosine est un composé connu et peut être préparée facilement, par exemple, par le procédé décrit dans "Journal of Heterocyclic Chemistry", 1, pages 213-214. Comme 2-halogénoadénosine, on emploie le plus souvent la 2-chloroadénosine ou la 2-bromoadénosine.

20 Comme base, on peut utiliser avantageusement une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux (par exemple l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de calcium et l'hydroxyde de baryum) ou un métal alcalin lui-même (par exemple sodium métallique ou potassium métallique). Ainsi, dans la description et les revendications de la présente invention, le terme "base minérale" comprend les 25 métaux alcalins.

30 Lorsqu'on emploie un métal alcalin, il est préférable de dissoudre le métal alcalin dans le composé de formule II, qui est un alcool ou un phénol, et de faire réagir l'alcoxyde ou le phénoxyde résultant sur la 2-halogénoadénosine. Dans ce cas, il est avantageux de dissoudre, pour 1 mole de 2-halogénoadénosine, environ 1 à 10 moles, plus avantageusement environ 5 à 7 moles, d'un métal alcalin dans un large excès (par exemple environ 10 à 300 moles) du composé II et de faire réagir la solution résultante sur la 35 2-halogénoadénosine. L'excès de composé II joue aussi le rôle de solvant mais, si on le désire, on peut employer un solvant organique tel que le dioxane, le diméthylsulfoxyde ou un mélange de ces composés.

40 Lorsqu'on utilise un hydroxyde de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux, il est préférable de dissoudre également l'hydroxyde à l'état solide dans le composé II et de faire réagir la solution

résultante sur l'halogénoadénosine. Dans ce cas, il est également avantageux de dissoudre, pour 1 mole de 2-halogénoadénosine, environ 1 à 10 moles, plus avantageusement environ 5 à 7 moles, de l'hydroxyde dans un large excès (par exemple environ 10 à 300 moles) du composé II.

La réaction susmentionnée a lieu facilement à une température comprise entre environ 50° et 200°C, notamment entre environ 100° et 130°C. Pour cette réaction, des conditions anhydres ne sont pas nécessairement requises, et la réaction a lieu même en présence d'une faible quantité, par exemple pouvant aller jusqu'à une quantité équimolaire par rapport à la 2-halogénoadénosine, d'eau dans le système réactionnel.

Dans cette réaction, l'atome d'halogène de la 2-halogéno-adénosine est remplacé par le groupe RO- provenant du composé II pour former le dérivé d'adénosine de formule I. Les dérivés d'adénosine I ainsi obtenus peuvent être facilement séparés du mélange réactionnel et purifiés par des moyens connus tels que l'extraction, la recristallisation, la chromatographie, etc... Les dérivés d'adénosine I peuvent être transformés en leurs sels pharmaceutiquement acceptables par des moyens usuels. Des exemples typiques de sels pharmaceutiquement acceptables sont les sels d'acide minéraux tels que les chlorhydrates, les sulfates, etc...

Lorsqu'on utilise un composé de formule II dans laquelle R désigne un groupe alkyle inférieur n'ayant pas moins de 2 atomes de carbone, on observe une tendance à l'obtention d'une 2-alcoxy-adénosine oligomère comme produit secondaire. Dans ce cas, le composé recherché I peut être facilement séparé de la 2-alcoxy-adénosine oligomère par des moyens de séparation usuels tels que la précipitation en solution aqueuse ou la chromatographie (par exemple chromatographie sur colonne de gel de silice).

Les nouveaux dérivés d'adénosine I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables se caractérisent par une action de dilatation des coronaires ainsi que par une action hypotensive forte et de longue durée, et peuvent être utilisés comme agents de dilatation des coronaires et/ou hypotenseurs pour les mammifères.

L'action de dilatation des coronaires de composés illustratifs de la présente invention est démontrée par l'essai indiqué ci-dessous à titre d'exemple.

Essai démontrant l'action de dilatation des coronaires

Des chiens bâtards des deux sexes, pesant de 7 à 10 kg, sont anesthésiés avec du pentobarbital de sodium (administration intraveineuse à raison de 30 mg/kg). On les place dans des conditions de respiration artificielle de l'air ambiant et on leur ouvre la poitrine au niveau du cinquième espace intercostal gauche. Après injection d'héparine (1000 unités/kg par voie intraveineuse), on ligature la partie proximale de la branche circonflexe de l'artère coronaire gauche et on insère immédiatement dans le segment distal une canule en polyéthylène pour y introduire par perfusion le sang provenant de l'artère carotide gauche et traversant un débitmètre électrique. On injecte chaque composé d'essai dans l'artère coronaire ou la veine fémorale des animaux sous forme d'une solution à 0,1 mg/ml dans l'eau ou dans un mélange d'eau et de polyéthylène glycol à raison de 10 µg par animal pour l'injection intracoronarienne ou de 10 µg/kg pour l'injection intraveineuse. L'augmentation du débit coronarien après l'injection est mesurée pour chaque composé d'essai et le pourcentage d'augmentation du débit coronarien dans chaque période indiquée dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous est calculé d'après l'équation suivante :

(Débit coronarien maximum dans la période indiquée -)  
débit coronarien avant l'injection

25 
$$\frac{\text{Débit coronarien avant l'injection}}{\text{Débit coronarien avant l'injection}} \times 100 =$$

Pourcentage d'augmentation du débit coronarien.

30 Les résultats sont résumés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

TABLEAU 1 - (Injection intracoronarienne)

Composé d'essai	% d'augmentation du débit coronarien		
	0-0,5 mn après l'injection	0,5-1 mn après l'injection	1-2 mn après l'injection
2-méthoxyadénosine	137,4	35,7	12,8
2-n-propoxyadénosine	227,8	175,3	143,1
2-n-butoxyadénosine	260,0	133,9	107,8
2-n-pentyloxyadénosine	192,5	90,0	60,0
2-allyloxyadénosine	175,8	89,2	59,4
2-crotyloxyadénosine	138,5	69,2	46,2
2-(β-hydroxyéthoxy)-adenosine	261,3	141,1	83,7
2-(β-méthoxyéthoxy)-adénosine	237,4	62,8	32,6
2-(β-éthoxyéthoxy)-adenosine	245,3	105,7	72,4
2-phénoxyadénosine	186,0	60,3	39,4

TABLEAU 2 - (Injection intraveineuse)

Composé d'essai	% d'augmentation du débit coronarien		
	0-1 mn après l'injection	1-2 mn après l'injection	2-3 mn après l'injection
2-méthoxyadénosine	0	0	0
2-éthoxyadénosine	81,7	63,3	37,5
2-n-propoxyadénosine	133,2	156,7	95,9
2-n-butoxyadénosine	102,8	49,6	49,8
2-n-pentyloxyadénosine	100,0	64,7	23,5
2-(β-hydroxyéthoxy)-adenosine	143,6	66,2	35,4
2-(β-éthoxyéthoxy)-adenosine	105,8	81,4	50,9
2-(β-n-butoxyéthoxy)-adenosine	60,0	20,0	20,0
2-phénoxyadénosine	51,4	17,4	7,2
2-(m-méthylphénoxy)-adénosine	61,4	18,5	7,7

Les dérivés d'adénosine I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables. Ils peuvent être administrés sous forme de poudres, de comprimés, 5 de solutions ou d'émulsions pour l'administration orale, ou sous forme de liquide injectable.

Les compositions pharmaceutiques contenant un ou plusieurs des composés de l'invention peuvent être préparées par les procédés usuels de préparation des poudres, des capsules, des comprimés, 10 des pilules, des injections, etc... Le choix des excipients peut être déterminé d'après le mode d'administration, la solubilité des dérivés d'adénosine I, etc...

La dose des composés de la présente invention peut être choisie selon le mode d'administration, l'espèce de mammifère 15 et le but de l'administration. Par exemple, lorsque les composés de l'invention sont administrés oralement à un adulte humain pour traiter une insuffisance coronarienne ou une hypertension importante, des doses avantageuses sont comprises entre 0,1 mg et 20 mg par jour.

La présente invention sera mieux comprise à l'aide des 20 exemples suivants qui sont donnés simplement à titre illustratif mais ne sont pas limitatifs de la portée de l'invention.

Dans ces exemples, la relation entre parties en poids et parties en volume correspond à celle entre grammes et millilitres.

#### EXEMPLE 1

25 Dans 50 parties en volume de 2-méthoxyéthanol, on dissout 1,0 partie en poids de sodium métallique, puis on ajoute 4,53 parties en poids de 2-chloroadénosine. On chauffe le mélange à 130°C pendant 4 heures, après quoi on concentre le mélange réactionnel jusqu'à siccité. On dissout le résidu dans 20 parties en volume 30 d'eau et on ajuste le pH de la solution à 7,0 avec de l'acide acétique pour obtenir un précipité. On dissout le précipité séparé par filtration dans 100 parties en volume d'un mélange méthanol : chloroforme (3:17 en volume) et on fait passer la solution à travers une colonne garnie avec 80 parties en poids de gel de silice. On 35 concentre l'effluent sous pression réduite et on obtient 3,30 parties en poids de 2-( $\beta$ -méthoxyéthoxy)adénosine sous forme de lamelles blanches fondant à 179°C.

## Spectre d'absorption UV

5  $\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl 0,1N}}$  m/u ( $\epsilon$ ) : 273 ( $11,6 \times 10^3$ ), 248 ( $8,1 \times 10^3$ ) ;

5  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  m/u ( $\epsilon$ ) : 266 ( $12 \times 10^3$ ) ;

10  $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH 0,1N}}$  m/u ( $\epsilon$ ) : 266 ( $11,9 \times 10^3$ )

10

## Analyse élémentaire :

Calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6$ 

C 45,74 % ; H 5,61 % ; N 20,52 %

15 Trouvé : C 45,53 % ; H 5,72 % ; N 20,41 %

EXEMPLE 2

On procède comme dans l'exemple 1, mais on utilise 5,21 parties en poids de 2-bromoаденосин à la place de la 2-chlorаденосине et le temps de réaction est de 2 heures. On obtient 3,52 parties en poids de 2-(β-мéтоxyéthoxy)-аденосине sous forme de lamelles fondant à 179°C.

EXEMPLE 3

On procède comme dans l'exemple 1, mais on utilise 1,0 partie en poids de potassium métallique à la place de sodium métallique. On obtient 3,5 parties en poids de 2-(β-мéтоxyéthoxy)-аденосине sous forme de lamelles fondant à 179°C.

EXEMPLE 4

30 Dans 200 parties en volume de 2-мéтоxyéthanol, on dissout 2,00 parties en poids de 2-chloroadénosine et 2,00 parties en poids d'hydroxyde de sodium solide, et on chauffe la solution à 120°C pendant 2 heures. On soumet le mélange réactionnel au même traitement d'isolement que dans l'exemple 1 et on obtient 1,1 partie en poids de 2-(β-мéтоxyéthoxy)аденосине sous forme de lamelles fondant à 179°C.

EXEMPLE 5

40 On fait réagir 4,5 parties en poids de 2-chloroadénosine, 40 parties en volume de monobutyl éther d'éthylène glycol et 1,0 partie en poids de sodium métallique dans les mêmes conditions que celles décrites dans l'exemple 1.

Après avoir refroidi le mélange réactionnel à 20°C, on ajoute à celui-ci 200 parties en volume de diéthyl éther pour obtenir un précipité. On dissout le précipité séparé par filtration dans 1000 parties en volume de méthanol à 20 %. Après avoir ajusté 5 le pH de la solution à 7,0 avec de l'acide chlorhydrique 1N, on la fait passer sur une colonne de charbon actif (45 parties en poids). On lave la colonne avec 2000 parties en volume d'eau et on l'élue avec un mélange pyridine : éthanol : solution aqueuse concentrée 10 d'ammoniac : eau (50 : 50 : 1 : 49 en volume). On concentre l'éluat jusqu'à siccité et on dissout le résidu dans 20 parties en volume de méthanol, puis on ajoute 200 parties en volume de diéthyl éther. On sépare le précipité résultant par filtration et on obtient 3,5 parties en poids de 2-(β-n-butoxyéthoxy)adénosine sous forme de poudre blanche.

15 Spectre d'absorption UV

20  $\lambda_{\text{max}}$  HCl 0,1N  $m/u (\varepsilon) : 273 (11,9 \times 10^3), 248 (8,2 \times 10^3) ;$

25  $\lambda_{\text{max}}$   $H_2O$   $m/u (\varepsilon) : 266 (12,2 \times 10^3) ;$

$\lambda_{\text{max}}$  NaOH 0,1N  $m/u (\varepsilon) : 267 (12,2 \times 10^3)$

Analysé élémentaire :

Calculé pour  $C_{16}H_{25}N_5O_6$

30 Trouvé : C 50,12 % ; H 6,57 % ; N 18,27 %  
C 49,80 % ; H 6,56 % ; N 18,05 %

#### EXEMPLE 6

Dans un mélange de 30 parties en volume de phénol et 30 parties en volume de dioxane, on dissout 1,0 partie en poids de 35 sodium métallique, puis on ajoute 4,53 parties en poids de 2-chloroadénosine. On agite le mélange à 120°C pendant 8 heures. Après avoir refroidi le mélange réactionnel à 20°C, on le verse dans 600 parties en volume de diéthyl éther. On sépare le précipité résultant par filtration et on le purifie par chromatographie sur 40 colonne de gel de silice dans les mêmes conditions que celles indiquées dans l'exemple 1.

On obtient 2,95 parties en poids de 2-phénoxyadénosine sous forme de poudre blanche.

Spectre d'absorption UV

5  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} \text{ m} \mu \text{u} (\varepsilon) : 266 (14,3 \times 10^3)$

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 1/2 \text{CH}_3\text{OH} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

10 C 51,56 % ; H 5,24 % ; N 18,22 %  
 Trouvé : C 51,94 % ; H 4,99 % ; N 17,90 %

EXAMPLE 7

15 On dissout 3,0 parties en poids d'hydroxyde de sodium solide dans 300 parties en poids d'éthanol en chauffant, puis on ajoute 4,5 parties en poids de 2-chloroadénosine. On fait bouillir le mélange pendant 3 heures, puis on le concentre jusqu'à siccité sous pression réduite. On dissout le résidu dans 20 parties en  
 20 volume d'eau et on ajuste le pH de la solution à 7,0 avec de l'acide acétique. On sépare le précipité résultant par filtration et on concentre le filtrat jusqu'à siccité sous pression réduite. On filtre la solution du résidu dans 100 parties en volume de méthanol et on fait passer le filtrat résultant à travers une  
 25 colonne garnie avec 30 parties en poids de gel de silice. On élue la colonne avec 2000 parties en volume d'un mélange méthanol : chloroforme (1 : 9 en volume). On rejette les 500 premières parties en volume, on réunit toutes les fractions suivantes et on les concentre jusqu'à siccité. On dissout le résidu dans 20 parties  
 30 en volume de méthanol, puis on ajoute 100 parties en volume de diéthyl éther. On obtient 3,0 parties en poids de 2-éthoxyadénosine sous forme de poudre blanche.

Spectre d'absorption UV

35  $\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl 0,01N}} \text{ m} \mu \text{u} : 275, 249 \text{ m} \mu \text{u} ;$

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} \text{ m} \mu \text{u} : 268,253 \text{ (palier) m} \mu \text{u}$

## Analyse élémentaire

Calculé pour  $C_{12}H_{17}N_5O_5 \cdot 1/2 H_2O$ 

C 45,00 % ; H 5,66 % ; N 21,87 %

5 Trouvé : C 45,07 % ; H 5,26 % ; N 21,84 %

EXEMPLE 8

On agite à 120°C pendant 10 heures un mélange de 4,5 parties en poids de 2-chloroadénosine, 100 parties en volume de n-propanol et 4,0 parties en poids d'hydroxyde de sodium solide. On soumet le mélange réactionnel au même procédé d'isolement que celui décrit dans l'exemple 7 pour obtenir la 2-n-propoxyadénosine sous forme de poudre blanche.

## Spectre d'absorption UV

15

$\lambda_{max}^{HCl 0,01N}$  : 275, 249 m<sub>μ</sub> ;

20  $\lambda_{max}^{H_2O}$  : 268, 253 (palier) m<sub>μ</sub>

## Analyse élémentaire

Calculé pour  $C_{13}H_{19}N_5O_5 \cdot 1/2 H_2O$ 

25 C 46,69 % ; H 6,03 % ; N 20,95 %

Trouvé : C 46,80 % ; H 5,53 % ; N 20,85 %

EXEMPLE 9

On chauffe à 100°C pendant 2 heures un mélange de 1 partie en poids de 2-chloroadénosine, 100 parties en volume de n-butanol, 5,0 parties en poids d'hydroxyde de sodium et 0,5 partie en volume d'eau. On concentre le mélange réactionnel jusqu'à siccité sous pression réduite et on dissout le résidu résultant dans 10 parties en volume d'eau. On ajuste le pH de la solution à 7,0 avec de l'acide chlorhydrique 1N et on la concentre jusqu'à siccité sous pression réduite. On extrait le résidu avec 150 parties en volume de 2-méthoéthanol en chauffant et on soumet l'extrait à une chromatographie sur colonne de gel de silice comme dans l'exemple 7 pour obtenir 0,4 partie en poids de 2-n-butoxyadénosine sous forme de poudre blanche. On recristallise ce produit dans l'eau et on

obtient 0,3 partie en poids d'aiguilles incolores fondant à 155°C.  
Analyse élémentaire

Calculé pour  $C_{14}H_{21}N_5O_5$

5 C 49,55 % ; H 6,24 % ; N 20,64 %  
Trouvé : C 49,36 % ; H 6,06 % ; N 20,84 %

On ajoute une solution de 1 partie en poids de la 2-n-butoxy-  
adénosine ainsi obtenue dans 20 parties en volume de méthanol à  
10 3,5 parties en volume d'acide chlorhydrique 1N et on obtient 0,9  
partie en poids de chlorhydrate de 2-n-butoxyadénosine sous forme  
de poudre blanche.

#### EXEMPLE 10

15 On chauffe à 90°C pendant 1 heure un mélange de 1,0 partie  
en poids de 2-chloroadénosine, 100 parties en volume de n-butanol  
et 4,5 parties en poids d'hydroxyde de potassium. On soumet le  
mélange réactionnel au même procédé d'isolement que celui décrit  
dans l'exemple 9 pour obtenir 0,3 partie en poids de 2-n-butoxy-  
adénosine sous forme d'aiguilles incolores fondant à 155°C.

20 EXEMPLE 11

On chauffe à 100°C pendant 2 heures un mélange de 1,0 partie  
en poids de 2-bromoадénosine, 100 parties en volume d'alcool  
amylique, 4 parties en poids d'hydroxyde de calcium et 0,5 partie  
en volume d'eau. On soumet le mélange réactionnel au même procédé  
25 d'isolement que celui décrit dans l'exemple 9 pour obtenir 0,15  
partie en poids de 2-n-pentyloxyadénosine sous forme de poudre  
blanche.

Spectre d'absorption UV

30  $\lambda_{\text{max}}$  HCl 0,01N : 275,249 m $\mu$  ;

$\lambda_{\text{max}}$   $H_2O$  : 268, 253 (palier) m $\mu$

35 Analyse élémentaire

Calculé pour  $C_{15}H_{23}N_5O_5$

40 C 50,98 % ; H 6,56 % ; N 19,82 %  
Trouvé : C 50,69 % ; H 6,66 % ; N 19,91 %

EXEMPLE 12

On dissout 1,0 partie en poids de sodium métallique dans un mélange de 30 parties en volume d'alcool allylique et 50 parties en volume de dioxane, puis on ajoute 5,0 parties en poids de 2-chloroadénosine. On fait bouillir la solution résultante pendant 4 heures. On soumet le mélange réactionnel au même procédé d'isolation que celui décrit dans l'exemple 7 pour obtenir 0,8 partie en poids de 2-allyloxyadénosine sous forme d'aiguilles incolores fondant à 193°C.

## 10 Analyse élémentaire

Calculé pour  $C_{13}H_{17}N_5O_5$

C 48,29 % ; H 5,30 % ; N 21,66 %

Trouvé : C 48,41 % ; H 5,48 % ; N 21,73 %

15

EXEMPLE 13

En procédant de la même façon que dans les exemples précédents, on obtient les composés indiqués dans le tableau 3 qui sont des composés nouveaux et utiles correspondant à la formule I.

TABLEAU 3

5	Composé	Analyse élémentaire			Point de fusion, spectre d'absorption UV
		Formule moléculaire	Calculé %	Trouvé %	
10	2-( $\beta$ -ethoxyethoxy)-adenosine	$C_{14}H_{21}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 46,15 H 6,09 N 19,23	C 46,02 H 6,07 N 19,05	$\lambda_{max}^{HCl 0,1N}$ : 273, 248 m/u $\lambda_{max}^{H_2O}$ : 266, 250 m/u (palier) $\lambda_{max}^{NaOH 0,1N}$ : 266, 250 m/u (palier)
15	2-( $\beta$ -phénoxyethoxy)-adenosine	$C_{18}H_{21}N_5O_6 \cdot \frac{1}{4}H_2O$	C 53,00 H 5,31 N 17,17	C 53,17 H 5,18 N 16,97	$\lambda_{max}^{C_2H_5OH}$ : 269 m/u <sup>3</sup> ( $\epsilon=13,8 \times 10^3$ ) $\lambda_{min}^{C_2H_5OH}$ : 234 m/u
20	2-( $\beta$ -hydroxyethoxy)-adenosine	$C_{12}H_{17}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 38,71 H 5,94 N 18,81	C 38,86 H 5,64 N 19,15	$\lambda_{max}^{HCl 0,1N}$ m/u ( $\epsilon$ ) : 274 (12,0 $\times 10^3$ ) $\lambda_{max}^{H_2O}$ m/u ( $\epsilon$ ) : 248 (8,4 $\times 10^3$ ) $\lambda_{max}^{NaOH 0,1N}$ m/u ( $\epsilon$ ) : 266 (12,2 $\times 10^3$ ) $\lambda_{max}^{H_2O}$ m/u ( $\epsilon$ ) : 267 (12,4 $\times 10^3$ )
25	2-(m-méthylphénoxy)-adenosine	$C_{17}H_{19}N_5O_5 \cdot H_2O$	C 52,17 H 5,41 N 17,90	C 52,34 H 5,05 N 17,97	Point de fusion : 131°-132°C
30	2-(p-méthoxyphénoxy)-adenosine	$C_{17}H_{19}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 51,25 H 5,05 N 17,58	C 51,58 H 4,84 N 17,26	Point de fusion : 155°-157°C $\lambda_{max}^{MeOH}$ m/u ( $\epsilon$ ) : 252 (palier) 267 (15,3 $\times 10^3$ ) 277 (palier)

	2-(o-chlorophenoxy)-adenosine	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> Cl. H <sub>2</sub> O	C 46,66 H 4,40 N 17,00	C 46,53 H 4,42 N 16,61	Point de fusion : 148-150°C
5	2-(8-n-heptyloxy-ethoxy)adenosine	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	C 53,51 H 7,56 N 16,42	C 53,90 H 7,28 N 16,71	HCl 0,1N : max 273,247m/u H <sub>2</sub> O : 266 m/u NaOH 0,1N max : 266m/u
10	2-( $\zeta$ -hydroxy-n-hexyloxy)adenosine	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	C 50,12 H 6,57 N 18,27	C 49,77 H 6,50 N 18,58	HCl 0,1N : max 247,274m/u H <sub>2</sub> O : 267m/u NaOH 0,1N max : 266m/u
15	2-( $\delta$ -hydroxy-n-butoxy)adenosine	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	C 47,32 H 5,96 N 19,71	C 47,65 H 6,03 N 19,45	HCl 0,1N : max 273,246m/u H <sub>2</sub> O : 266 m/u NaOH 0,1N max : 267 m/u
20	2-ethoxyadenosine	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> H <sub>2</sub> O	C 45,00 H 5,66 N 21,87	C 45,07 H 5,26 N 21,84	HCl 0,1N : max 275,249m/u H <sub>2</sub> O : 268,253 (palier)m/u
25	2-isopropoxyadenosine	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> H <sub>2</sub> O	C 46,69 H 6,03 N 20,95	C 46,92 H 5,67 N 20,73	HCl 0,1N : max 273,248m/u NaOH 0,1N : max 267m/u
30	2-n-hexyloxyadenosine	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	C 52,30 H 6,86 N 19,06	C 52,71 H 6,54 N 18,83	HCl 0,1N : max 273,248m/u NaOH 0,1N : max 266 m/u
35	2-crotyloxyadenosine	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	C 49,84 H 5,68 N 20,76	C 50,34 H 5,79 N 20,16	Spectre RMN (d <sub>6</sub> -DMSO) : 1,7(3H, singu- let, méthyle), 4,7(3H, multi- plet, H <sub>2</sub> '), -CH <sub>2</sub> O-), 5,8 (3H, multiplet, H <sub>1</sub> , -CH=CH-)

EXEMPLE 14

Quelques exemples de formulations pratiques dans lesquelles les composés de l'invention sont utilisés comme agents de dilatation des coronaires et/ou agents hypotenseurs sont indiqués

## 5    A. Comprimé

(1) 2-n-butoxyadénosine	20 mg
(2) lactose	35 mg
(3) amidon de maïs	150 mg
(4) cellulose microcristalline	30 mg
10    (5) stéarate de magnésium	5 mg
	<hr/>
	240 mg

par comprimé

15    (1), (2), (3), les 2/3 de la quantité de (4) et la moitié de la quantité de (5) sont mélangés intimement, puis le mélange est granulé. On ajoute le 1/3 restant de (4) et la moitié restante de (5) aux granules et on met ces derniers sous forme de comprimés. Les comprimés ainsi préparés peuvent ensuite être enrobés à l'aide d'un agent de revêtement approprié, par exemple le sucre.

## B. Capsule

20	(1) 2-phénoxyadénosine	20 mg
	(2) lactose	102 mg
	(3) cellulose microcristalline	70 mg
	(4) stéarate de magnésium	8 mg
25		<hr/>
		200 mg

par capsule

30    (1), (2), (3) et la moitié de la quantité de (4) sont mélangés intimement, puis le mélange est granulé. On ajoute la moitié restante de (4) aux granules et on introduit le tout dans une capsule de gélatine.

## C. Injection

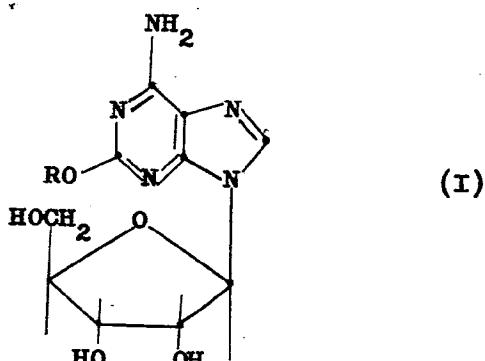
(1) 2-( $\beta$ -méthoxyéthoxy)adénosine	10 mg
(2) inositol	100 mg
(3) alcool benzylique	20 mg
Tous les ingrédients sont dissous dans l'eau pour obtenir	
35    2,0 ml de solution de pH 7,5 servant d'injection.	

REVENDICATIONS

## 1. Dérivé d'adénosine de formule

5

10



15 dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur ne contenant pas moins de 2 atomes de carbone, un groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué de formule  $R' O(CH_2)_n$  - où R' est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle et  $n$  est un nombre entier compris entre 2 et 6, ou bien un groupe phényle qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène, et sels pharmaceutiquement acceptables de ce dérivé.

20 2. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel d'acide minéral.

25 3. Dérivé d'adénosine selon la revendication 2, caractérisé par le fait que le sel d'acide minéral est un chlorhydrate.

4. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R est un groupe alkyle inférieur ne contenant pas moins de 2 atomes de carbone.

30 5. Dérivé d'adénosine selon la revendication 4, caractérisé par le fait que le groupe alkyle inférieur comporte 2 à 6 atomes de carbone.

35 6. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R est un groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué de formule  $R' O(CH_2)_n$  - où R' est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle et  $n$  est un nombre entier compris entre 2 et 6.

7. Dérivé d'adénosine selon la revendication 6, caractérisé par le fait que R' est un groupe alkyle inférieur pouvant comporter jusqu'à 7 atomes de carbone.

40 8. Dérivé d'adénosine selon la revendication 6, caractérisé

térisé par le fait que n est égal à 2.

9. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R est un groupe phényle qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène.

10. Dérivé d'adénosine selon la revendication 9, caractérisé par le fait que le groupe phényle est substitué par un groupe alkyle inférieur pouvant comporter jusqu'à 7 atomes de carbone.

11. Dérivé d'adénosine selon la revendication 9, caractérisé par le fait que le groupe phényle est substitué par un groupe alcoxy inférieur pouvant comporter jusqu'à 7 atomes de carbone.

12. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-n-propoxyadénosine.

13. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-n-butoxyadénosine.

14. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-n-pentyloxyadénosine.

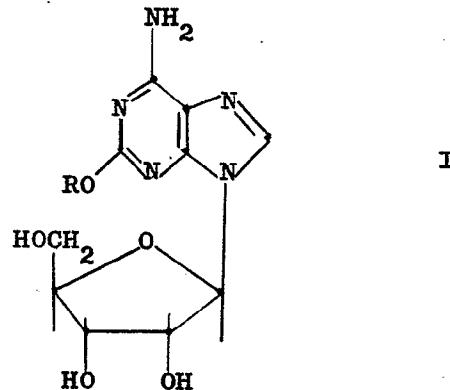
15. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-( $\beta$ -hydroxyéthoxy)adénosine.

16. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-( $\beta$ -méthoxyéthoxy)adénosine.

17. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-( $\beta$ -éthoxyéthoxy)-adénosine.

18. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-(m-méthylphénoxy)-adénosine.

19. Procédé de préparation d'un dérivé d'adénosine de formule



dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur ne comportant pas moins de 2 atomes de carbone, un groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué de formule  $R'0(CH_2)_n$  - où R' est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle et n est un nombre entier compris entre 2 et 6, ou bien un groupe phényle qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène, ou des sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé, ce procédé étant caractérisé par le fait qu'on fait réagir une 2-halogénoadénosine avec un composé de

5 formule

10

ROH (III)

dans laquelle R a la signification indiquée précédemment, en présence d'une base.

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par

15 le fait que le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel d'acide minéral.

21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé par le fait que le sel d'acide minéral est un chlorhydrate.

22. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par

20 le fait que la base est une base minérale.

23. Procédé selon la revendication 22, caractérisé par le fait que la base minérale est un hydroxyde de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux.

24. Procédé selon la revendication 22, caractérisé par

25 le fait que la base minérale est un métal alcalin.

25. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par le fait qu'on fait réagir la 2-halogéno-adénosine avec un alcoxyde ou un phénoxyde obtenu à partir du composé de formule II et d'un métal alcalin.

30 26. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par le fait que la 2-halogéno-adénosine est la 2-chloroadénosine ou la 2-bromoадénosine.

27. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par le fait que R est un groupe alkyle inférieur ne comportant pas

35 moins de 2 atomes de carbone.

28. Procédé selon la revendication 27, caractérisé par le fait que le groupe alkyle inférieur comporte 2 à 6 atomes de carbone.

29. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par

40 le fait que R est un groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué de formule

$R' O (CH_2)_n$  - où  $R'$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle et  $n$  est un nombre entier compris entre 2 et 6.

30. Procédé selon la revendication 29, caractérisé par  
5 le fait que  $R'$  est un groupe alkyle inférieur pouvant comporter jusqu'à 7 atomes de carbone.

31. Procédé selon la revendication 29, caractérisé par le fait que  $n$  est égal à 2.

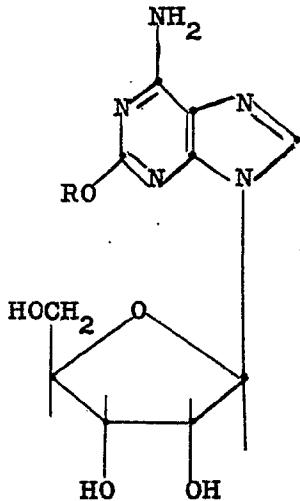
32. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par  
10 le fait que  $R$  est un groupe phényle qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène.

33. Procédé selon la revendication 32, caractérisé par  
15 le fait que le groupe phényle est substitué par un groupe alkyle inférieur pouvant comporter jusqu'à 7 atomes de carbone.

34. Procédé selon la revendication 32, caractérisé par le fait que le groupe phényle est substitué par un groupe alcoxy inférieur pouvant comporter jusqu'à 7 atomes de carbone.

35. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait  
20 qu'elle comporte comme ingrédient actif au moins un dérivé d'adénosine de formule

25



30

dans laquelle  $R$  est un groupe alkyle inférieur ne comportant pas moins de 2 atomes de carbone, un groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué de formule  $R' O (CH_2)_n$  - où  $R'$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle et  $n$  est un nombre entier compris entre 2 et 6, ou bien un groupe phényle qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce

composé, ainsi qu'un excipient pharmaceutiquement acceptable.

36. Composition pharmaceutique selon la revendication 35, caractérisée par le fait que le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel d'acide minéral.

5

37. Dérivé d'adénosine selon la revendication 36, caractérisé par le fait que le sel d'acide minéral est un chlorhydrate.